

## ЛЕКЦИЯ

- mimicking proliferative vasculopathy. Clin Exp Rheumatol 1994;12:230—1.
11. Hughson M.D., McCarty G.A., Brumback R.A. Spectrum of vascular pathology affecting patients with the antiphospholipid syndrome. Human Pathol 1995;26:716—24.
  12. Leach I.H., Lennox G., Jaspan T. et al. Antiphospholipid antibodies syndrome presenting with complex partial seizures and transient ischemic attacks due to widespread small cerebral arterial thrombosis. Neuropathol Applied Neurobiol 1989;15:579—84.
  13. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте. Журн невропатол и психиатр 1997;6:59—65.
  14. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Кошелева Н.М. и др. Сосудистые головные боли и антитела к фосфолипидам. В кн.: Патофизиология и фармакология боли (экспериментальные и клинические аспекты): Тез. докл. I конференции Российской ассоциации по изучению боли (19—21 окт. 1993 г.). М., 1993; 84.
  15. Devinsky O., Petito C., Alonso D. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus; the role of vasculitis, heat emboli and thrombotic purpura. Ann Neurol 1988;23:380—4.
  16. Hughson M.D., McCarty G.A., Sholer C. et al. Thrombotic cerebral arteriopathy in patients with antiphospholipid syndrome. Modern Pathology 1993;6:544—63.
  17. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004; 440.
  18. Bruce I.N., Gladman D.D., Urowitz M.B. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Amer 2000;26:257—78.
  19. Levine S., Deegan M.J., Futrell N. et al. Cerebrovascular and neurological disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. Neurology 1990;40:1181—9.
  20. Asherson R.A., Derksen R.H.W.M., Harris E.N. et al. Chorea systemic lupus erythematosus and «lupus-like» disease: association with anti phospholipid antibodies. Sem Arthr Rheum 1987;16:253—9.
  21. Спирин Н.Н. Нейромоторный аппарат, вегетативная нервная система и неспецифические структуры головного мозга при системных васкулитах: Дисс. ... докт. мед. наук. Ярославль, 1994; 280 с.
  22. McHugh N.J., Maymo J., Skinner R.P. et al. Anticardiolipin antibodies, livedo reticularis and major cerebrovascular and renal disease in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1988;47:110—5.
  23. Brey R., Hart R., Sherman D. et al. Antiphospholipid antibodies in cerebral ischemia in young people. Neurology 1990;40:1190—6.
  24. Briley D.P., Coull B.M., Goodnight S.N. Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. Ann Neurol 1989;25:221—7.
  25. Roman M.J., Shanker B.-A., Davis A. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003;349:2399—406.
  26. Vlachoyiannopoulos P.G., Kanellopoulos P.G., Ioannidis J.P.A. et al. Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2003;42:645—51.
  27. Romero-Diaz J., Barragan-Campos H., Romero C. et al. Atherosclerotic vascular disease in systemic lupus erythematosus. Yearly progression of the carotid intima-media thickness in the inception cohort. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, October 24—28, 2003; 896 (abst).
  28. Buchmayer F et al. Wien Med Wochenschr 2011;161:80—8.
  29. Строков И.А., Афонина Ж.А., Строков К.И. и др. Актовегин в лечении заболеваний нервной системы. РМЖ 2008;12:1665—70.
  30. Михайлова Н.М. Актовегин в коррекции когнитивных расстройств у пожилых пациентов. РМЖ 2011;15:966—9.
  31. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Шетова И.М. и др. Исследование безопасности и эффективности комбинированной терапии цитиколином и актовегином больных в остром периоде ишемического инсульта. Журн неврол и психиатр 2010;9(2):13—7.

## Возможные причины неэффективности генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите и пути ее предотвращения

Н.В. Чичасова

Кафедра ревматологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) заняли прочное место в лечении ревматоидного артрита (РА). Отбор больных для такого лечения проводится в соответствии с международными и отечественными рекомендациями. Вопрос о присоединении ГИБП к терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) ставится после неадекватного ответа на терапию двумя базисными препаратами, одним из которых должен быть метотрексат. Назначение ингибиторов ФНО  $\alpha$  в качестве первого лечебного средства показано только при высокой активности РА. Четких предикторов эффективности ГИБП мало. Отмечено, что в соответствии с принципами программы «Treatment to Target» лечение РА проводится под контролем количественных показателей, оцениваемых у больных с высокой/умеренной активностью ежемесячно, при отсутствии ремиссии (или альтернативной цели — низкой активности) через 3 мес решается вопрос о коррекции терапии. В рутинной практике при появлении эффекта ГИБП, который у многих больных наблюдается в первые недели лечения, нередко начинают отменять симптоматические препараты, а подчас и снижать дозу или отменять БПВП, что может привести к нарастанию симптомов артрита и ошибочно интерпретируется как недостаточная эффективность или отсутствие эффекта ГИБП.

Существуют объективные причины возможной неэффективности ГИБП. Достоверным предиктором ответа на ингибиторы ФНО  $\alpha$  является исходная экспрессия ФНО  $\alpha$  клетками синовиальной оболочки. Важно также учитывать характер предше-

## Л Е К Ц И Я

ющей назначению ГИБП терапии. Отмечена высокая эффективность всех ГИБП при взвешенном подходе к отбору и ведению больных, при этом нужно избегать быстрой отмены симптоматической терапии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, базисные противовоспалительные препараты, эффективность терапии.

**Контакты:** Наталья Владимировна Чичасова [kafedraRheum@yandex.ru](mailto:kafedraRheum@yandex.ru)

*Possible reasons for the inefficacy of genetically engineered biological agents in rheumatoid arthritis and ways of its prevention*

*N.V. Chichasova*

*Department of Rheumatology, Faculty for Postgraduate Training of Physicians, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

*Genetically engineered biological agents (GEBAs) have held a firm place in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Patients are selected for this treatment in accordance with international and Russian guidelines. The question as to whether GEBAs should be added to therapy with disease-modifying anti-inflammatory drugs (DMAIDs) is raised after there is an inadequate response to therapy with two DMAIDs, one of which should be methotrexate. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors as a first-line drug are indicated only in high RA activity. There are few predictors of the efficacy of GEBAs.*

*It is noted that in accordance with the principles of the Treatment to Target program, RA is treated under control of monthly estimated scores in patients with high/moderate disease activity; if there is no remission (with low disease activity being an alternative aim) after three months it is decided whether to correct therapy. In routine practice, when the effect of GEBAs, which is observed in many patients in the first week of treatment, appears, physicians often begin to discontinue symptomatic drugs and at times to decrease the dose or withdraw DMAIDs, which may result in the progression of symptoms of arthritis and which may be misinterpreted as the inadequate or none effect of GEBAs.*

*There are objective reasons for the possible inefficacy of GEBAs. The valid predictor for a response to inhibitors of TNF- $\alpha$  is its baseline expression by synovial membrane cells. It is also important to take into account the nature of previous GEBA therapy. All GEBAs are noted to be highly effective when applying a weighed approach to selecting and managing patients; in so doing, rapid discontinuation of symptomatic therapy should be avoided.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, genetically engineered biological agents, disease-modifying anti-rheumatic drugs, therapy efficiency.

**Contact:** Natalia Vladimirovna Chichasova [kafedraRheum@yandex.ru](mailto:kafedraRheum@yandex.ru)

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в последнее десятилетие заняли прочное место в лечении ревматоидного артрита (РА). С учетом их высокой стоимости, необходимости для проведения терапии ГИБП специально оборудованного центра и подготовленного персонала отбор больных для такого лечения проводится в соответствии с международными и отечественными рекомендациями. Возможность выявления больных с высоким риском прогрессирования РА широко обсуждалась в литературе. Как известно, течение РА весьма вариабельно, не всегда на ранней стадии можно оценить риск быстрого развития деструкции в суставах. В большинстве исследований показан высокий риск прогрессирования РА у пациентов, заболевших в молодом возрасте, имеющих высокий уровень СРБ и СОЭ, а также большое число воспаленных суставов (ЧВС) [1–3]. В соответствии с рекомендациями EULAR [4] и национальными рекомендациями [5] вопрос о присоединении ГИБП к терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) ставится после неадекватного ответа на лечение двумя базисными препаратами, одним из которых должен быть метотрексат (МТ). Однако лечение ГИБП можно планировать после неадекватного ответа на первый БПВП при наличии следующих прогностически неблагоприятных параметров [4]:

- 1) активный РА (большое число болезненных суставов — ЧБС и ЧВС);
- 2) раннее появление эрозий и быстрое прогрессирование РА;
- 3) повышение титров ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП);
- 4) увеличение уровня СОЭ, СРБ.

К сожалению, в рекомендациях EULAR 2010 г. [4] не четко сформулированы параметры неблагоприятного про-

гноза: каким должно быть ЧБС и ЧВС, насколько могут быть повышены лабораторные параметры, какое количество новых эрозий соответствует понятию «быстрое прогрессирование». Более точно критерии отбора больных при назначении ГИБП определены в национальных рекомендациях: сохранение высокой активности РА ( $DAS \geq 28$  3,2) после применения двух БПВП, одним из которых должен быть МТ (при двукратном определении в течение 1 мес), и отсутствие противопоказаний для лечения [5].

Объективная оценка параметров, отражающих активность и прогрессирование болезни, — необходимое условие более успешного лечения РА. В современной российской классификации РА (2007) [6] с этой целью также используется индекс активности болезни (Disease Activity Score — DAS) [7], вычисление которого предполагает, что врач на каждом приеме оценивает ЧБС и ЧВС. Оценка активности в соответствии с современными требованиями проводится с использованием индекса DAS 28, который вычисляют по формуле:

$$DAS\ 28 = 0,56 \cdot \sqrt{ЧБС\ 28} + 0,28 \cdot (ЧВС\ 28) + 0,70 \cdot \ln(COЭ) + 0,014 \cdot OCЗ.$$

Калькулятор для расчета DAS 28 можно найти в Интернете ([www.das-score.nl](http://www.das-score.nl)).

До последнего времени при проведении клинических исследований и в реальной практике применяли два метода оценки эффективности терапии: критерии EULAR (рис. 1) [8] и критерии ACR [9]. Во время 11-го ежегодного рабочего совещания (2009), посвященного достижениям в области целенаправленной терапии (11<sup>th</sup> Annual Workshop on Advances in Targeted Therapies), ревматологами ряда университетов Европы, Северной и Южной Америки, Австралии и Азии были выработаны обновленные положения о приме-

## ЛЕКЦИЯ

нении ГИБП. Группа экспертов пришла к заключению, что критерии эффективности терапии ACR целесообразно использовать при проведении клинических исследований или при длительном наблюдении больных. Предложены некоторые валидизированные количественные показатели: 1) индексы DAS; 2) упрощенный индекс активности болезни (Simplified Disease Activity Index – SDAI); 3) индекс клинической активности болезни (Clinical Disease Activity Index – CDAI); 4) индекс нарушений дееспособности из опросника для быстрой оценки состояния здоровья (Routine Assessment Patients Index Data – RAPID; Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI); 5) визуальные аналоговые шкалы (ВАШ) или шкалы Likert для глобальной оценки эффективности терапии, боли пациентом или для глобальной оценки эффективности лечения врачом; 6) другие валидизированные показатели оценки боли для контроля индивидуального лечения; 7) счет ЧБС и/или ЧВС; 8) лабораторные показатели (СРБ, СОЭ, РФ, АЦЦП).

Врач должен оценить реакцию пациента на лечение, используя один из трех первых указанных выше показателей (табл. 1) и остальные методы оценки, что позволяет определить изменение в течении болезни у каждого пациента на всех этапах наблюдения. Для каждого из составных индексов

Таблица 1. Индексы для оценки активности РА

Показатель	CDAI	SDAI	Индекс	DAS	DAS 28
ЧВС	0–28	0–28		0–44	0–28
ЧБС	0–28	0–28		0–53	0–28
Острофазовые параметры	СРБ, mg/dL 0–10	—		СОЭ, lg 0,23–1,51	СОЭ, lg 0,49–3,22
Оценка активности РА: больным врачом	ВАШ, см ВАШ, см	ВАШ, см) ВАШ (см)		— —	— —
Подсчет Ранг	Подсчет не сразу из-за СРБ 0,1–86	Подсчет сразу 0–76		Подсчет не сразу из-за СОЭ 0,23–9,87	Подсчет не сразу из-за СОЭ 0,49–9,4

сков (табл. 2) существуют четкие границы для регистрации степени активности. Объективизация оценки активности РА и эффективности терапии позволяет избежать недооценки (или переоценки) результатов лечения и, соответственно, необоснованной смены (или продолжения) терапии.

Как следует из рекомендаций EULAR (2009) [10], при недостаточном эффекте МТ или другого синтетического БПВП назначают ГИБП (обычно это ингибиторы ФНО α). На ранней стадии (длительность РА < 6 мес) ингибиторы ФНО α применяют только при устойчиво высокой активности

Счет	Уменьшение DAS 28		
	>1,2	>0,6–1,2	0,6
$DAS \leq 3,2$	Хорошая		
$3,2 < DAS \leq 5,1$		Умеренная	
$DAS > 5,1$			Отсутствует

Рис. 1. Оценка эффективности терапии РА с использованием критериев EULAR [5]

(3–6 мес) или наличии факторов плохого прогноза заболевания, если стоимость препарата и условия страхового договора не лимитируют такое назначение. При длительности РА > 6 мес, высокой активности болезни, наличии факторов плохого прогноза, помимо ингибиторов ФНО α, можно использовать и другие ГИБП [11–14].

Таким образом, применение этих агентов при раннем РА у больных, никогда не получавших БПВП, ограничено, назначение ингибиторов ФНО α в качестве первого лечебного средства показано только при высокой активности болезни (уровень доказательности С). При низкой и умеренной активности РА в его дебюте ингибиторы ФНО α не показаны. Устойчиво высокая активность (>3 мес) и наличие

Таблица 2. Инструменты для оценки активности РА

Инструмент	Ранг	Активность РА		
		низкая	умеренная	высокая
DAS 28	0–9,4	$\leq 3,2$	$> 3,2–\leq 5,1$	$> 5,1$
SDAI	0,1–86,0	$\leq 11$	$> 11–\leq 26$	$> 26$
CDAI	0–76	$\leq 10$	$> 10–\leq 22$	$> 22$
RADAI	0–10	$\leq 2,2$	$> 2,2–\leq 4,9$	$> 4,9$
PAS/PASP	0–10	$\leq 1,9$	$> 1,9–\leq 5,3$	$> 5,3$
RAPID	0–30	$\leq 6$	$> 6–\leq 12$	$< 12$

**Примечание.** PAS (Patient Activity Scale) – шкала активности по оценке больного. Методы для подсчета различных индексов см. в Appendix E (<http://www.interscience.wiley.com/jpages/0004-3591:1/suppmat/index.html>).

## ЛЕКЦИЯ

Таблица 3. Многофакторный анализ повышает шансы выявления быстро прогрессирующего РА (по результатам исследования ASPIRE)

Исходный уровень СРБ и СОЭ (м/ж)	МТ + плацебо (М, SD)	ИНФ + МТ (М, SD)	p
Высокий уровень СРБ (>0,8 мг%) и СОЭ (>15/20 мм/ч)	4,71 SD 10,69 (n=152)	0,63 SD 6,76 (n=401)	<0,001
Высокий уровень СРБ (>0,8 мг%) или СОЭ (>15/20 мм/ч)	3,03 SD 8,68 (n=77)	0,26 SD 4,27 (n=207)	0,003
Нормальный уровень СРБ (<0,8 мг%) и СОЭ (<15/20 мм/ч)	1,81 SD 7,27 (n=49)	0,21 SD 3,18 (n=101)	Н.д.

Примечание. Здесь и в табл. 5: Н.д. — различия не достоверны.

ASPIRE: больные, не получавшие ранее базисной терапии, ранний РА										
		ИНФ + МТ				МТ (монотерапия)				
Оценка ЧВС по 28 суставам	>17	8	11	14		33	40	47	≥3	СРБ, мг%
	10–17	8	10	13		31	38	45		
	<10	7	9	12		29	35	42		
	>17	6	8	10		17	22	27	0,6–3	
	10–17	6	7	10		16	20	25		
	<10	5	7	9		15	19	23		
	>17	4	6	8		8	11	14	<0,6	
	10–17	4	5	7		7	10	12		
	<10	4	5	6		7	9	11		
		<80	80–200	>200		<80	80–200	>200		
		РФ, Ед/мл				РФ, Ед/мл				
<div>Риск быстрого прогрессирования РА, %</div> <div><div><div>&lt; 10</div><div>10–20</div><div>20–30</div><div>30–40</div><div>&gt;40</div></div></div>										

Рис. 2. Матричная модель предсказания быстрого прогрессирования РА [16]

факторов плохого прогноза, отсутствие организационных препятствий также могут быть показанием для использования ингибиторов ФНО α [12–14].

Однако предупреждение прогрессирования РА, т.е. лечение на ранней стадии, для профилактики необратимой утраты функции суставов — в настоящее время наиболее актуальная задача терапии хронического ревматоидного воспаления. В международном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) ASPIRE (Active Controlled Study of Patients receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset), включавшем 1049 больных активным РА длительностью от 3 мес до 3 лет, показано отчетливое преимущество комбинации инфликсимаба — ИНФ (ремикейд) и МТ в подавлении прогрессирования болезни по сравнению с лечением МТ. Данные этого исследо-

вания позволили выделить прогностически неблагоприятные факторы, при наличии которых лечение МТ не сдерживает появления новых эрозий: исходное число эрозий (в модификации D. van der Heijde) >2,6; исходный уровень СРБ >0,6 мг/дл; исходный уровень СОЭ >28 мм/ч (по Вестгрен) и исходное ЧВС >3. При помощи многофакторного анализа [1] показано, что даже при нормальных показателях СОЭ и СРБ лечение МТ не позволяет уменьшить риск прогрессирования до низкого. А комбинация ремикейда и МТ снижает риск прогрессирования до низкого независимо от исходного уровня острофазовых показателей (табл. 3).

Была разработана матричная модель предикторов риска быстрого прогрессирования деструкции в мелких суставах кистей и стоп с оценкой четырех показателей: ЧВС, СОЭ, СРБ и РФ [15]. В соответствии с этой моделью монотерапия МТ

ЛЕКЦИЯ

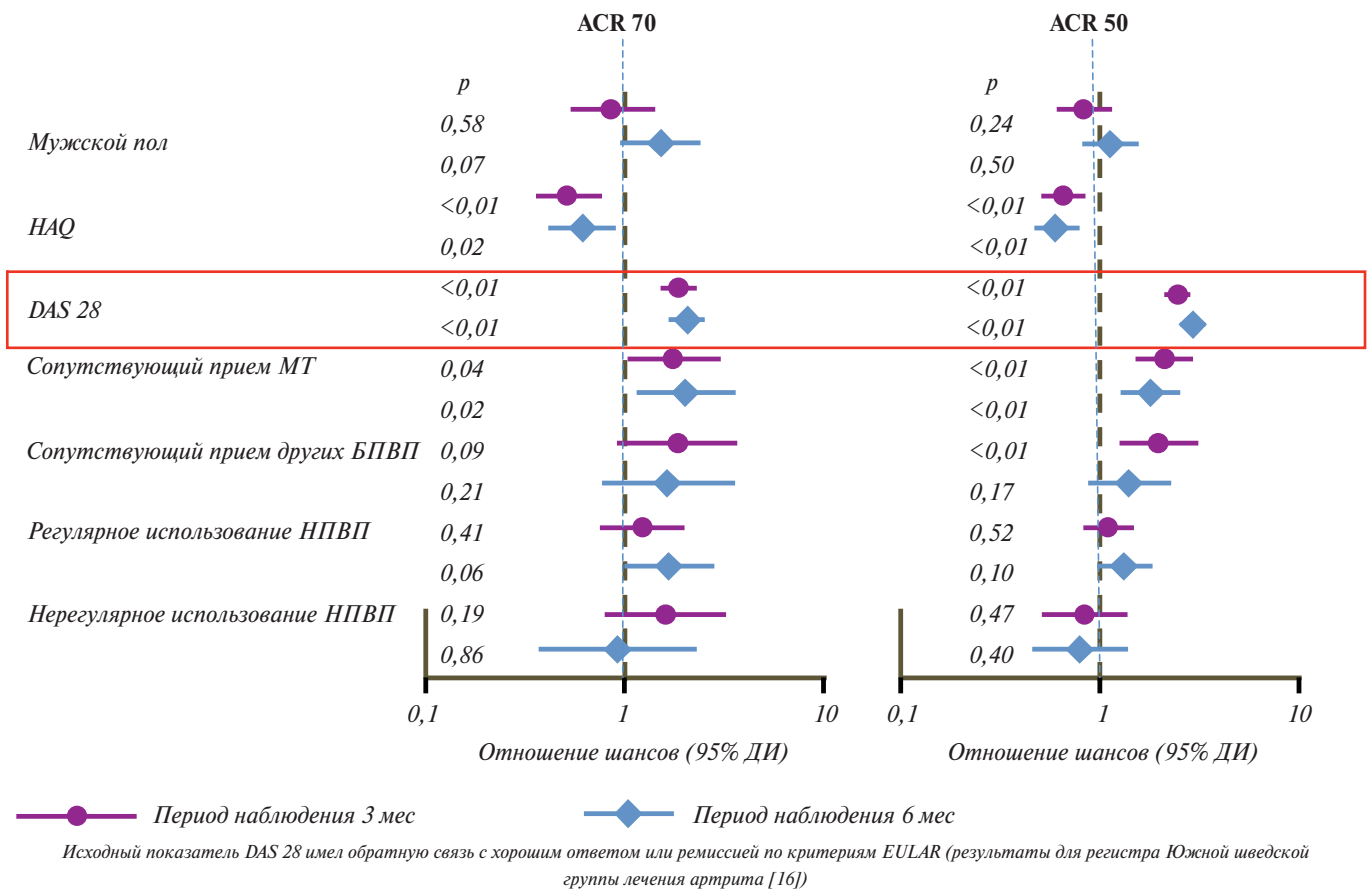


Рис. 3. Исходный показатель DAS 28 связан с ответом по ACR 50 и ACR 70 при лечении ингибиторами ФНО α

при раннем РА может оказаться эффективной (риск быстрого прогрессирования <10%) при ограниченном суставном поражении, нормальном уровне СРБ и нормальных или низких титрах РФ (рис. 2). В остальных случаях даже на ранних стадиях болезни надежное подавление прогрессирования деструкции возможно только при комбинации МТ и ГИБП.

Раннее использование комбинации БПВП и ГИБП для профилактики деструкции и связанной с ней утраты функции ограничено и экономическими условиями. Поэтому в большинстве стран назначение ГИБП (обычно биологическая терапия начинается с ингибиторов ФНО α) проводится на ранней стадии при устойчиво высокой активности РА и наличии факторов плохого прогноза.

Четких предикторов эффективности ГИБП мало: данные шведского регистра [16] показали, что эффективность ингибиторов ФНО α достоверно выше при высокой активности РА (рис. 3). В исследовании ASPIRE [1] по мере нарастания концентрации СРБ, отражающей степень активности РА, увеличивалась и степень подавления деструкции суставов (рис. 4). При оценке эффективности терапии ингибиторами ФНО α у 2879 больных РА, вошедших в

регистр биопрепаратов Британского ревматологического общества [17], из которых 1267 получали этанерцепт и 1612 – ИНФ, худший ответ на лечение отмечен у курильщиков и у пациентов с более высоким индексом HAQ, а лучший – у получавших НПВП и МТ, т.е. у активных больных.

В соответствии с принципами программы «Treatment to Target» [18] лечение РА проводится под контролем количе-

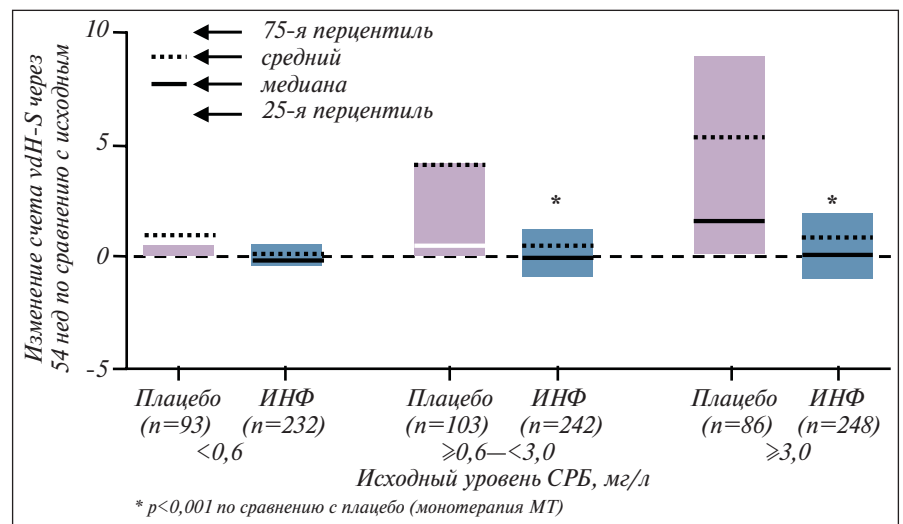
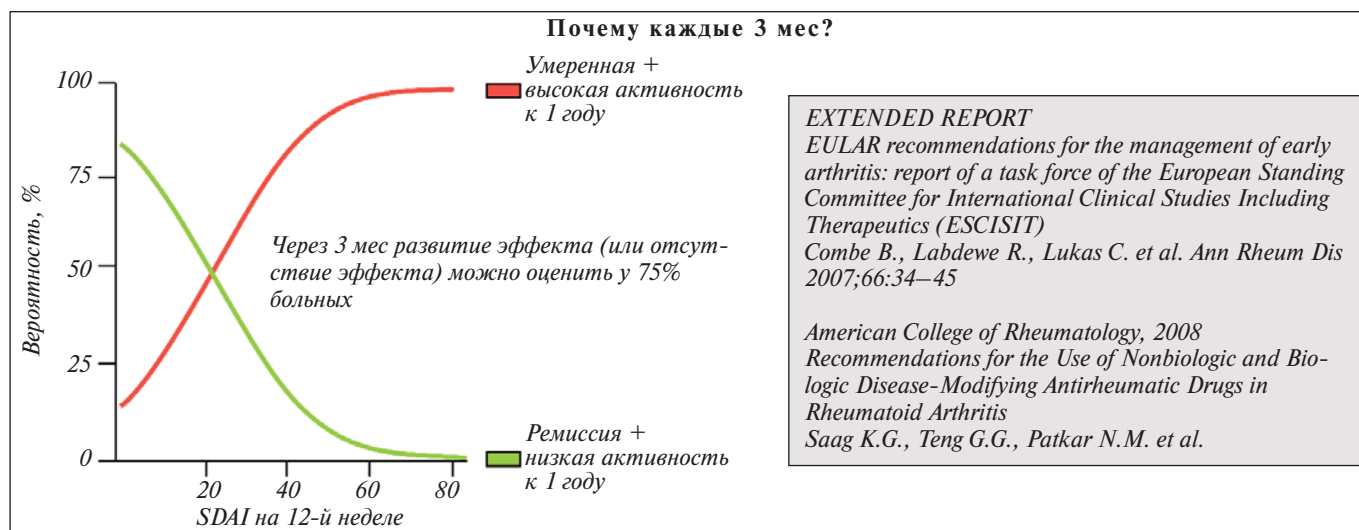


Рис. 4. ASPIRE: при высоком исходном уровне СРБ ИНФ в большей степени замедлял прогрессирование деструкции [15]



## ЛЕКЦИЯ



**Рис. 5.** При установлении диагноза РА немедленно начинают терапию БПВП. Первым препаратом по рекомендациям EULAR должен быть МТ, по рекомендациям ACR – МТ или лефлуномид. Через 3 мес решается вопрос: достигнута ли цель лечения – снижение активности РА

ственных показателей, оцениваемых у больных с высокой/умеренной активностью процесса ежемесячно, если не достигнута ремиссия (или альтернативная цель – низкая активность), через 3 мес решается вопрос о коррекции терапии. В течение первых 3 мес лечения при появлении или отсутствии эффекта не следует торопиться с изменениями те-

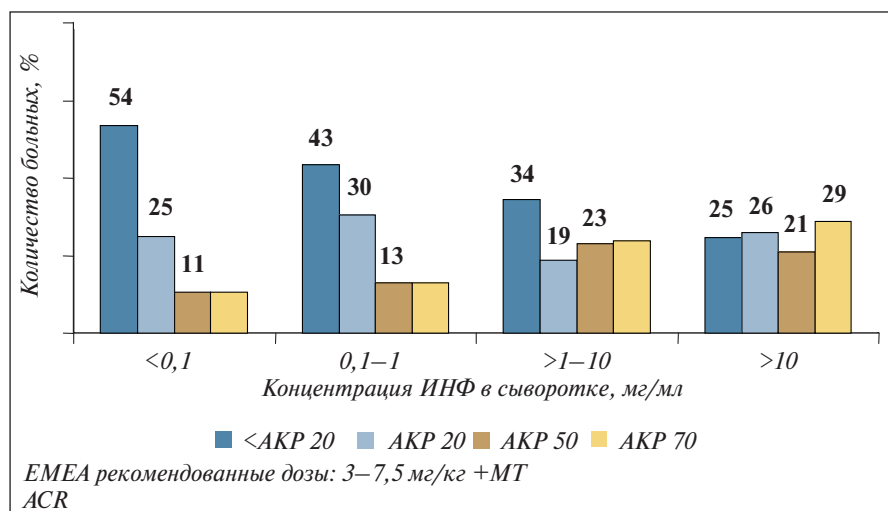
рапии. При анализе результатов нескольких РКИ показано, что активность РА через 3 мес лечения БПВП или ингибиторами ФНО  $\alpha$ , а не исходная, определяет ответ через 1 год лечения: у 75% больных можно отчетливо предсказать наличие или отсутствие эффекта на лечение (рис. 5) [19]. Эти данные подтверждены и при анализе эффективности комбинации этанерцепта и МТ в исследовании TEMPO [20].

Отмечено, что выраженное снижение индексов DAS 28 и CDAI через 12 нед терапии являлось предиктором частоты развития эффекта лечения (достижение низкой активности РА) через 48–52 нед (табл. 4) [21]. Такие же данные приводят и другие исследователи [22–24]. Если у пациента не удалось достичь цели (ремиссии или низкой активности РА) за 3 мес, но видно отчетливое улучшение, можно скорректировать дозу или продлить лечение на несколько недель, когда смена лекарства станет обоснованной [25].

Таким образом, отсутствие частого изменения терапии в первые месяцы лечения способствует развитию стабильного эффекта. Эти рекомендации косвенно подтверждают данные германского регистра RABBIT: наши коллеги обратили внимание, что ответивших на терапию ГИБП обычно больше при проведении РКИ, чем в рутинной практике. Как известно, протокол РКИ запрещает изменять терапию, как правило, в течение первых 6 мес (за исключением тех случаев, когда это необходимо). В рутинной практике при появлении эффекта ГИБП, который у многих больных наблюдается в первые недели лечения, неред-

**Таблица 4.** Частота достижения низкой активности РА (DAS 28  $\leq 3,2$  и CDAI  $\leq 10$ ) в зависимости от величины индексов активности через 12 нед терапии этанерцептом в комбинации с МТ

Показатель	DAS 28		CDAI	
Исходно	6,5	7,1	43,3	52,1
Через 12 нед	$\leq 4,45$	$> 4,45$	$\leq 15,5$	$> 15,5$
Количество ответивших на терапию через 48–52 нед, %	81	24	94	33



**Рис. 6.** Повышение концентрации ИФФ в сыворотке коррелирует с лучшим ответом по критериям ACR [27]

## ЛЕКЦИЯ

Таблица 5. Исходная экспрессия ФНО  $\alpha$  – достоверный предиктор ответа на терапию ингибиторами ФНО  $\alpha$ 

Показатель	Изменение индекса DAS 28		
Клеточные предикторы, ИОП/мм²	≥1,2 (ответившие на лечение, n=70)	<1,2 (не ответившие на лечение, n=33)	p
Цитокины			
ФНО α:			
в покровном слое	44,214	36,376	0,047
в подпокровном слое	77,947	43,033	0,008
ИЛ 1β	56,278	54,494	Н.д.
ИЛ 6	50,537	38,364	Н.д.
ИЛ 10	131,106	115,964	Н.д.
ИЛ 18	9530	7009	Н.д.
Молекулы адгезии			
ICAM	30,790	22,321	Н.д.
E-селектин	37,651	30,488	Н.д.
Факторы роста			
СЭФР	18,252	27,76	Н.д.

**Примечание.** ИОП – интегральная оптическая плотность; ИЛ – интерлейкин; ICAM – молекула межклеточной адгезии; СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста.

ко начинается отмена симптоматических препаратов, а подчас – и снижение дозы или отмена БПВП, что может привести к нарастанию симптомов артрита и ошибочно интерпретируется как недостаточная эффективность или отсутствие эффекта ГИБП.

Безусловно, существуют и объективные причины возможной неэффективности ГИБП. Иммуноморфологические исследования показали, что исходная экспрессия ФНО  $\alpha$  клетками синовиальной оболочки является достоверным предиктором ответа на ингибиторы ФНО  $\alpha$  (табл. 5) [26]. Было показано, что концентрация ингибитора ФНО  $\alpha$  в сыворотке крови коррелирует с эффективностью терапии (рис. 6, 7) [27–29]. Наиболее высокая концентрация ингибитора ФНО  $\alpha$  в сыворотке возникает при внутривенном введении ИНФ (рис. 8) [30] – 10 мкг/мл, в то время как при подкожном введении этанерцепта концентрация препарата в сыворотке – около 3 мкг/мл. Зарегистрировано дозозависимое увеличение концентрации ИНФ в сыворотке крови [27], так что одним из способов повышения эффективности препарата является увеличение дозы в инфузии (рис. 9) [31], что не сопровождается увеличением симптомов непереносимости [32]. Однако фармакокинетическая модель, построенная на данных исследования ATTRACT [27], подтвердила, что сокращение интервала между инфузиями повышает уровень ИНФ в сыворотке крови лучше, чем простое повышение дозы на 100 мг. Такой подход следует избрать в качестве стратегии модификации дозы с целью повышения числа пациентов, ответивших на терапию ИНФ. Известно, что при-

мерно у 70% больных эффект ИНФ развивается при дозе 3 мг/кг, если через 12 нед не отмечено отчетливого улучшения, то возможно ступенчатое повышение дозы в инфузии на 1,5 мг/кг или сокращение интервала между инфузиями до 6–4 нед [41]. Такой подход к лечению ГИБП во многом решает вопросы вторичной неэффективности. В табл. 6 представлены данные разных авторов о сохранении терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$ . Как видно из данных таблицы, около 70% больных продолжают терапию в течение 1 года и от 46 до 75% – в течение 2 лет. По данным бельгийского регистра (рис. 10), в первые 4 года терапии ИНФ отмена из-за неэффективности наблюдалась только у 13% больных, а в течение 7 лет – у 24%. По данным отечественного регистра пациентов, получающих ИНФ (рис. 11), эффект терапии через 1 год лечения зарегистрирован у 83% больных, при этом у каждого 5-го пациента достигнута клиническая ремиссия.

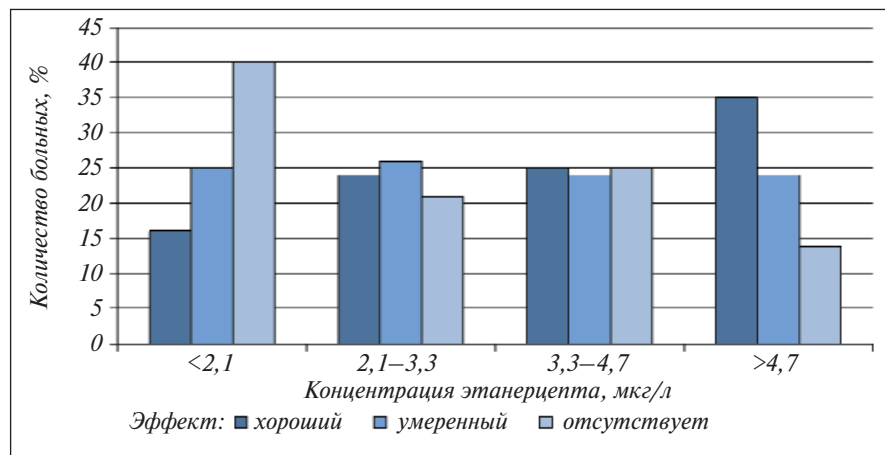


Рис. 7. Повышение концентрации этанерцепта в сыворотке коррелирует с лучшим ответом по критериям EULAR

ЛЕКЦИЯ

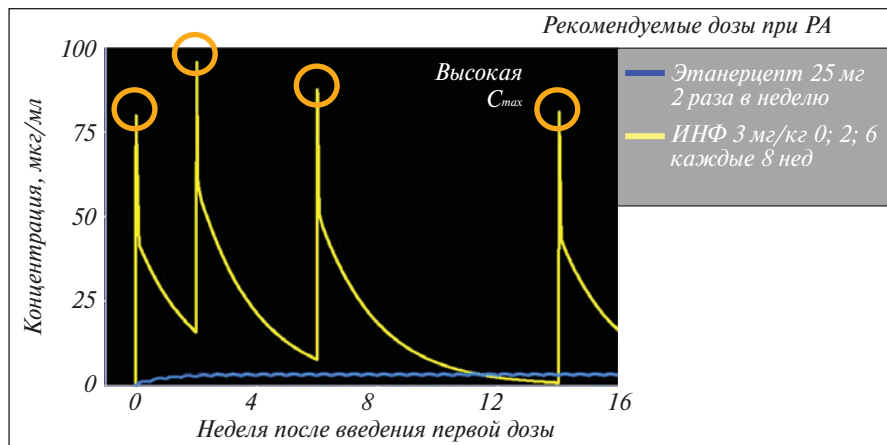


Рис. 8. Внутривенное введение ИНФ обеспечивает его высокую концентрацию в сыворотке [30]

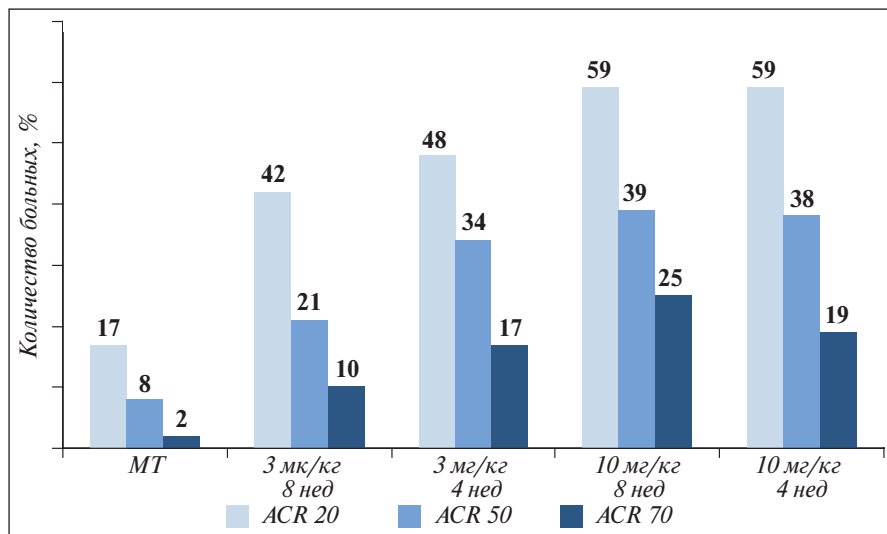


Рис. 9. Повышение дозы ИНФ — способ улучшить клинический ответ. Все значения статистически значимы по сравнению с плацебо [31]

Таблица 6. Продолжение терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  по данным разных авторов

Автор	Число больных	Из них продолжают лечение, %	
		1 год	2 года
М. Flendrie и соавт. [33]	120	58	
Р. Geborek и соавт. [34]	135		75
D. Wendling и соавт. [35]	41	74	67
P.N. Maini и соавт. [36]	428	73	
M. Ostergaard и соавт. [37]	378	70	
Y. Yazici и соавт. [38]	1632		50
O. Brocq и соавт. [39]	104		46

1) получает ли больной ГИБП в строгом соответствии с инструкцией;

2) получает ли больной терапию МТ регулярно и в достаточной дозе (15–20–25 мг/нед);

3) не совпадает ли изменение эффективности ГИБП с отменой (снижением дозы) БПВП, НПВП и глюкокортикоидов (ГК). Быстрая отмена этих препаратов может обусловить нарастание боли, скованности;

4) нет ли чрезмерной физической нагрузки на пораженные суставы в результате быстрого наступления эффекта;

5) наступившее обострение может быть вызвано волнообразным течением самого заболевания, и небольшое снижение эффективности ГИБП маскирует сильное обострение заболевания;

6) даже при отсутствии клинического эффекта ГИБП оказывают тормозящее действие на деструкцию суставов, что важно учитывать у больных с быстрым темпом деструкции.

Обсуждая вопрос об эффективности ГИБП, следует принимать во внимание и характер предшествующей значимости ГИБП терапии. ГИБП назначают больным с неадекватным ответом на БПВП, которые, как правило, до начала введения ГИБП получают высокие дозы симптоматических препаратов. Это может быть либо большое количество внутрисуставных введений за короткий срок, либо пульс-терапия (хотя по современным рекомендациям EULAR и ACR такого вида лечения РА не существует, как и плазмафереза). Может создаться ситуация, когда начало лечения ГИБП совпадает по времени с окончанием действия внутрисуставного или внутривенного введения ГК, а кортизонозависимость может проявляться лихорадкой, нарастанием боли в суставах и выраженности артрита, скованности не только в суставах, но и в мышцах, миалгией. В таком случае трудно оценить истинный эффект лечения. В качестве клинического примера «неэффективности» ИНФ приводим следующее наблюдение.

**Больная Т., 18 лет, страдает ювенильным РА с 7 лет: полиартрит с поражением мелких и крупных суставов, спондилоартрит, системная форма (увеит, лихорадка, в анамнезе — гепатомегалия), стадия III, степень деструкции**

При решении вопроса о наличии или отсутствии вторичной неэффективности того или иного препарата следует учитывать:

по Larsen: левый тазобедренный сустав — V, правый — VI, коленные суставы — IV–V. Наблюдается на кафедре ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с сентября 2005 г.



## ЛЕКЦИЯ

Предшествующая терапия: сульфасалазин — без эффекта; сандиммун — от 2 до 3 мг/кг — без эффекта, с сентября 2005 г. к сандиммуну добавлен МТ 15 мг/нед. В 2004 г. на фоне недостаточной эффективности комбинации БПВП назначен ремикейд (ИНФ) — 5 инфузий по 300 мг (почти 10 мг/кг), однако эффект также не получен (рецидивы артритов, лихорадки).

Неоднократно проводились плазмаферез + пульс-терапия метипредом, внутрисуставное введение дипроспана (последнее время каждые 2–3 мес). Последняя госпитализация — в сентябре 2005 г. Получала внутривенно метипред, внутрисуставные введения дипроспана, наблюдался эффект в течение 4 нед, затем развился рецидив лихорадки и артрита, повторное внутрисуставное введение дипроспана дало эффект на 2 нед, после чего вновь возник рецидив лихорадки и артрита. Направлена на кафедру ревматологии.

При поступлении в сентябре 2005 г.: рост 118 см, выраженные артриты правого коленного, голеностопного суставов, мелких суставов кистей; лихорадка до 38,6 °С, деформации коленных суставов, ограничение движений в шейном отделе позвоночника. СОЭ 65 мм/ч, Нб 78 г/л, РФ, АЦЦП отрицательные. Отсутствие вторичных половых признаков. Рентгенологически определяются множественные эрозии в кистях и стопах (стадия III по Штейнбрюккеру), степень деструкции обоих тазобедренных и коленных суставов по Larsen: левый тазобедренный сустав — V, правый — VI, коленные суставы — IV–V. Рекомендовано лечение МТ 15 мг/нед + сандиммун 75 мг/с, ингибиторами ЦОГ 2 или кетоналом. Просьба воздержаться от внутрисуставного введения «сколько хватит сил».

С ноября до середины декабря 2005 г. внутрисуставные введения дипроспана не проводились, сохранялись лихорадка, выраженный артрит правого коленного сустава, артрит мелких суставов. Больная обратилась с просьбой продолжить введение ГК, и в конце декабря ее госпитализируют в Тульскую областную больницу. Однако от введения дипроспана она отказалась, так как температура тела к этому времени нормализовалась, а выраженность артритов пошла на убыль.

В январе 2006 г.: температура тела нормальная, артрита правого коленного сустава нет, уменьшение выраженности артрита мелких суставов, СОЭ 60 мм/ч, Нб 76 г/л.

В марте состояние пациентки и лабораторные показатели прежние. Рост увеличился на 3 см. Решено повторно провести лечение ремикейдом.

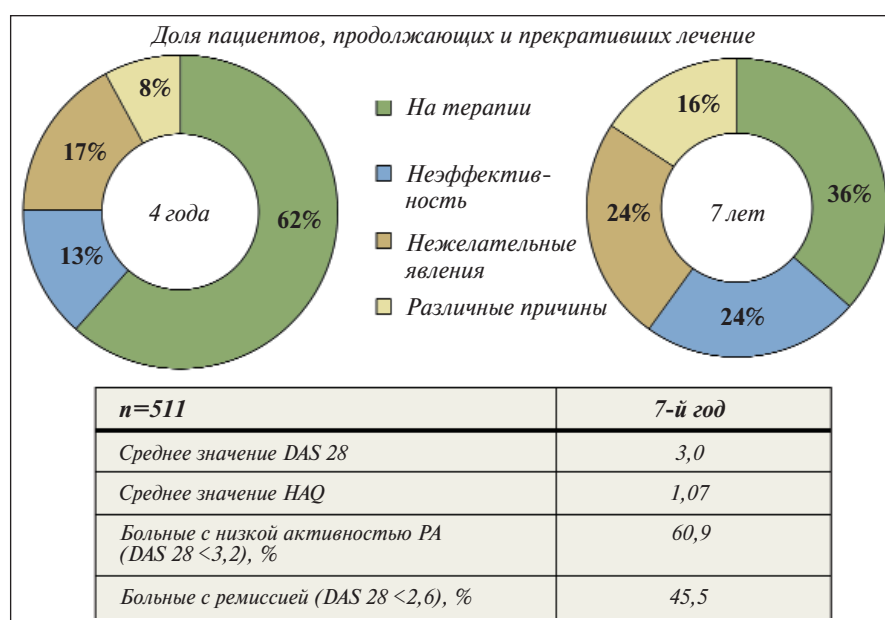


Рис. 10. К 7 годам терапии каждый 3-й пациент продолжал успешное лечение ИНФ (по данным бельгийского регистра [40])

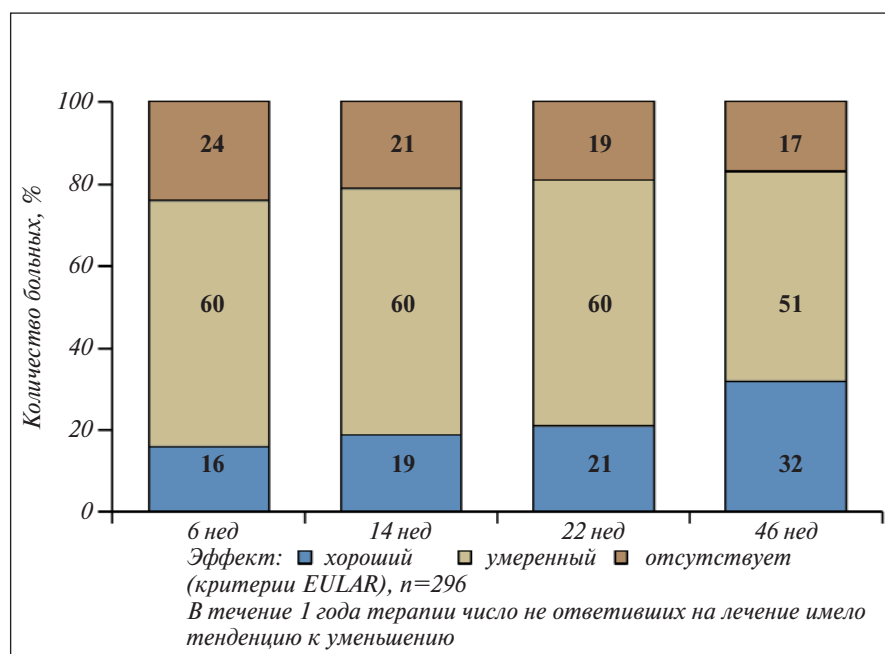


Рис. 11. Через 1 год терапии ИНФ эффект развивается у 83% пациентов (по данным российского регистра ИНФ)

В январе 2007 г. после трех инфузий ремикейда 100 мг (около 3 мг/кг) наблюдалось полное купирование артрита, СОЭ 18 мм/ч, Нб 86–94 г/л. С 2005 г. больная выросла на 12 см, появились вторичные половые признаки, первые «tensis». 2008–2009 гг. — проведено эндопротезирование тазобедренных суставов.

На примере данной больной видно, что введение примерно 10 мг/кг ремикейда было признано неэффективным на фоне массивной симптоматической терапии. При поступлении больной на кафедру ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова рецидивы лихорадки и ярких артритов крупных суставов были расценены как проявления кортизо-

## Л Е К Ц И Я

нозависимости. Действительно, отмена внутрисуставного введения дипроспана и внутривенного введения ГК привела к исчезновению лихорадки и артрита крупных суставов в течение приблизительно 2 мес. В последующем после 3 инфузий (количество их ограничено в связи с организационными обстоятельствами) ремикейда по 3 мг/кг наблюдался отчетливый клинический эффект. Таким образом, следует отказываться от массивного назначения симптоматической терапии, если планируется начало лечения ГИБП. Если же перед началом лечения ГИБП по тем или иным причинам больному все же вводили ГК (внутривенно или внутрисуставно), то, оценивая эффективность ГИБП, следует учитывать и изменения активности РА, связанные с окончанием действия ГК. При терапии ГИБП врач должен принимать во внимание все факторы, которые могут повлиять на оценку эффективности лечения. Систематический обзор литературы [42], обобщивший 87 статей и 40 тезисов конгрессов EULAR и ACR, свидетельствует о том, что:

- 1) у больных, не получавших ранее МТ, комбинация его с ГИБП эффективнее, чем монотерапия ГИБП (оценка по DAS 28, HAQ и рентгенологическому прогрессированию);

- 2) у больных с неадекватным ответом на МТ соотношение шансов развития эффекта через 6 мес на комбинацию ГИБП и МТ составляет для ACR 20, ACR 50 и ACR 70: 2,16 (95% ДИ 1,83–2,55), 3,20 (95% ДИ 2,6–3,95) и 4,82 (95% ДИ 2,43–9,57) соответственно;
- 3) различия в эффективности ГИБП по частоте развития эффекта по критериям EULAR и ACR отсутствуют;
- 4) у больных с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО  $\alpha$  перевод на другой ингибитор ФНО  $\alpha$  может быть эффективным [43, 44], в ряде РКИ изучался ответ на ГИБП с другим механизмом действия после неадекватного ответа на ингибитор ФНО  $\alpha$ , соотношение шансов развития ответа по ACR 20, ACR 50 и ACR 70 (по сравнению с БПВП) составило: 2,78 (95% ДИ 2,28–3,38), 5,0 (95% ДИ 3,45–7,24) и 8,27 (95% ДИ 3,65–18,76) соответственно.

Все эти данные еще раз свидетельствуют о высокой эффективности всех ГИБП при взвешенном подходе к отбору больных (высокая воспалительная активность, а не болевой синдром на фоне вторичного артроза) и их ведению, при этом следует избегать быстрой отмены симптоматической терапии.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Smolen J., van der Heijde D.M.F.M., Clair E.W. St. et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant Infliximab: Results from the ASPIRE trial. *Arthr Rheum* 2006;54:702–10.
2. Quinn M.A., Conaghan P.G., O'Connor P.J. et al. Very early treatment with Infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after Infliximab withdrawal: Results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2005;52:27–35.
3. Visser H., Koen S.C., Breedveld F.C. et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a predictor model for persistent (erosive) arthritis. *Arthr Rheum* 2002;46:357–65.
4. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964–3.
5. Клинические рекомендации. Ревматология. 2-е изд. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 738 с.
6. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита. *Науч-практ ревматол* 2008;1:5–16.
7. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:44–8.
8. Van Gestel A.M., Revoo M.L.L., van't Hof M.A. et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: comparison with preliminaries American College of Rheumatology and the World Health Organisation/International League against Rheumatism criteria. *Arthr Rheum* 1996;39:34–40.
9. Felson D.T., Anderson J.J., Lange M.L. et al. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? *Arthr Rheum* 1998;41:1564–70.
10. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 1):i2–i29.
11. Quinn M.A., Conaghan P.G., O'Connor P.J. et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2005;52:27–35.
12. Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Int Med* 2007;146:406–15.
13. Bathn J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586–93.
14. St. Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthr Rheum* 2004;50:3432–43.
15. Vastesaeger N., Aletaha D., St. Clair W. et al. Matrix risk model for prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. 11):63.
16. Kristensen L.E., Kapetanovic M.C., Guffe A. et al. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology* 2008;47(4):495–9.
17. Hyrich K.L., Watson K.D., Silman A.J. et al. Predictors of response to anti-TNF-therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2006;45(12):1558–65.
18. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of a international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
19. Aletaha D., Funovits J., Keystone E.C. et al. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthr Rheum* 2007;56:3226–35.
20. Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J.P. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675–81.
21. Curtis J.R., Yang S., Chen L. et al. Predicting low disease activity and remission using early treatment response to antitumour necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: exploratory analysis

## Л Е К Ц И Я

- from the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71:206–12.
22. Van der Heijde D., Schiff M., Keystone E.C. et al. Probability to achieve low disease activity at 52 weeks in rheumatoid arthritis (RA) patients treated with certolizumab pegol (CZP) depends on time to and level of initial response. *Arthr Rheum* 2009;60:992.
  23. Pocock J.M., Vasconcelos J.C., Osor A.J. Assessment of anti-TNF-alpha efficacy in rheumatoid arthritis: is 3 months sufficient. *Rheumatology* 2008;47:1073–6.
  24. Kavanaugh A., Klareskog L., van der Heijde D. et al. Improvement in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1444–7.
  25. Wit M.P.T., Smolen J.S., Gossec L. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Ann Rheum Dis* 2011; publication on line April 2011, as 10.1136/ard.2010.146662.
  26. Wijnbrandts C.A., Dijkgraaf M.G., Kraan M.C. et al. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor alpha expression in the synovium. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1139–44.
  27. St. Clair E.W., Wagner C.L., Fasanmade A.A. et al. The relationship of serum infliximab concentration to clinical improvement in rheumatoid arthritis/ Results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2002;46:1451–9.
  28. Mileman D., Meric J.C., Paintaud G. et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2009;11(6):R178.
  29. Jamnitski A., Krieckaert C.L., Nurmohamed M.T. et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentration compared with responding patients. *Ann Rheum Dis* 2012;71:88–91.
  30. Feldmann M., Maini R.N. Anti-TNF therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned. *Ann Rev Immunol* 2001;19:163–96.
  31. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusion of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1998;41:1552–63.
  32. Pavelka K., Jarosova K., Suchy D. et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double-blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1285–9.
  33. Flendrie M., Creemers M.C.W., Welsing P.M.J. et al. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl. 2):ii30–3.
  34. Geborek P., Crnkic M., Petersson I.F. et al. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61(9):793–8.
  35. Wendling D., Materne G.-E., Michel F. et al. Infliximab continuation rates in patients with rheumatoid arthritis in everyday practice. *J Bone Spine* 2005;72:309–12.
  36. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthr Rheum* 2004;50(4):1051–65.
  37. Ostergaard M., Unkerskov J., Linde L. et al. Low remission rates but long drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept: results from the nationwide Danish DANBIO database. *Scand J Rheum* 2006;36:151–4.
  38. Yazici Y., Krasnokutsky S., Barnes J.P. et al. Changing Patterns of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use in 9074 Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheum* 2009;36:907–13.
  39. Brocq O., Roux C.H., Albert C. et al. TNF antagonist continuation rates in 422 patients with inflammatory joint disease. *J Bone Spine* 2007;74:148–54.
  40. Cruyssen B.V., Durez P., Westhovens R. et al. Seven year follow-up of infliximab in rheumatoid arthritis patients refractory to multiple DMARDs treatment: Attrition and long-term clinical effect. *Arthr Res Ther* 2006;8:R112.
  41. Westhovens R., Yocum D., Han J. et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2006;54:1075–86.
  42. Nam J.L., Winthrop K.L., Vollenhoven R.F. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendation for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976–86.
  43. Carmona L., Ortiz A., Abad M.A. How good is to switch between biologics? A systematic review of the literature. *Acta Rheum Port* 2007;32:113–28.
  44. Lopez-Olivo M.A., Roundtree A.K., Ortiz Z. Switching between anti-TNF agents treatments for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2007;66:189.